FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964. N° 95

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michèle GOUT

née le 14 juin 1938 à Saint-Ouen (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le : 1964

Contribution à l'étude de :

L'INFLUENCE DE LA CORTICOTHERAPIE SUR LA LEUCOCYTOSE ET SUR LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU COURS DE L'EVOLUTION DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

(A propos de 68 observations personnelles).

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michèle GOUT

née le 14 juin 1938 à Saint-Ouen (Seine)

BIBLIOTHÈQUE LEIBNIZ

Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude de :

L'INFLUENCE DE LA CORTICOTHERAPIE SUR LA LEUCOCYTOSE ET SUR LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU COURS DE L'EVOLUTION DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

(A propos de 68 observations personnelles).

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) L'HERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUCEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

A mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0032

A notre Maître,

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Nous tenons à lui exprimer notre gratitude pour la qualité de l'enseignement que nous avons reçu dans son service et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur P. GRENET

qui nous a confié ce travail,

Pour l'enseignement que nous avons reçu dans son service et la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard, qu'il veuille bien trouver exprimés ici notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de PARIS

EXTERNAT :

Monsieur le Docteur GUEULLETTE - in memoriam

Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER

Monsieur le Professeur Agrégé MALLET

Monsieur le Professeur Agrégé BOUVRAIN

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Monsieur le Professeur Agrégé MUSSET

Monsieur le Professeur Agrégé MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur THIEFFRY

A Monsieur le Docteur C. ATTAL

A Monsieur le Docteur J. CHEVALLIER

Qui ont bien voulu nous accueillir et nous conseillé lorsque nous avons commencé ce travail.

A Monsieur le Docteur F. CHAVELET

Que nous tenons à remercier tout particulièrement pour l'aide qu'il nous a apportée tout au long de la réalisation de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

En 1956, COSTE et CHEVALLIER, comparant les effets des dérivés salicylés et de la cortisone dans le Rhumatisme Articulaire Aigu, observent au cours du traitement hormonal "une élévation importante de la leucocytose et l'accentuation de la polynucléose".

Au cours de l'observation de 126 cas de Rhumatisme Articulaire Aigu chez l'enfant, nous avons retrouvé avec une grande fréquence le phénomène décrit par COSTE et CHEVALLIER.

Nous avons retenu 68 cas, qui constituent un ensemble homogène à partir duquel nous nous proposons d'étudier l'influence de la cortisone sur l'évolution de la leucocytose et de la polynucléose neutrophile au cours du traitement de la maladie de Bouillaud chez l'enfant.

Nous comparerons nos résultats aux modifications hématologiques habituellement décrites lors de l'administration d'hormones cortico-surrénales chez l'homme et chez l'animal.

Nous chercherons à déterminer, à partir de nos observations, si, en ce qui concerne le Rhumatisme Articulaire Aigu, l'hormonothérapie est bien seule responsable de ces modifications à l'exclusion d'autres causes possibles.

oOo

PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons consulté 126 dossiers.

Ces dossiers représentent les observations classées dans la rubrique : Rhumatisme Articulaire Aigu, pendant la période s'étendant de 1956 à février 1963 dans le Service de Pédiâtrie de l'Hôpital Saint-Louis, sous les directions de M. le Professeur Jean BERNARD et de M. le Docteur GRENET.

Quelques observations antérieures ont été retenues; elles concernent des malades qui ont été suivis à l'Hôpital Hérold par M. Jean BERNARD.

L'unité de ce contingent d'observations est respectée car aussi bien à Hérold qu'à St Louis, les numérations-formules sanguines ont été effectuées par le même laboratoire. Les chiffres obtenus sont donc absolument comparables.

Après examen des dossiers, nous avons retenu 68 observations sur les 126 consultées. Dans les observations retenues, les hémogrammes ont été pratiqués régulièrement de semaine en semaine. Nous avons rejeté comme inutilisables les dossiers où les hémogrammes n'avaient pas été renouvelés au cours de l'évolution, ou avaient été pratiqués à une date trop éloignée du début du traitement.

Les observations concernant des enfants qui avaient déjà reçu un traitement en ville avant l'hémogramme initial ont été éliminées.

Nous n'avons enfin retenu que les cas où le diagnostic de R.A.A. était certain ou très probable. Nous nous sommes reportés pour ce faire aux critères de JONES (modifiés par The American Heart Association) Cf. tableau p. 5.

La présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs rend le diagnostic hautement probable.

Parmi les observations que nous avons retenues comme utilisables, 53 répondent à ces conditions diagnostiques.

Outre ces formes dont le diagnostic ne prête pas à discussion, nous vons retenu, malgré l'absence de critères majeurs :

- les formes avec mono-arthrite (5 cas)
- les formes dites "abdominales" ou pseudo-appendiculaires (4 cas). (Deux des enfants observés avaient d'ailleurs subi une appendicectomie d'urgence dans les jours précédant leur admission dans le service).
- les formes où, compte-tenu du contexte clinique et biologique, l'existence d'une crise antérieure ou d'un R.A.A. familial rendaient le diagnostic très probable malgré l'absence de critères majeurs.

Différents auteurs ayant insisté récemment sur la relative fréquence d'une anémie modérée et des antécédents familiaux de R.A.A., nous avons donné à ces deux signes rang de critères mineurs quand nous les avons retrouvés chez nos malades.

Nous avons enfin éliminé, cela va sans dire, les cas où une infection patente, surajoutée (2 cas d'infection urinaire, une appendicite aiguë) apparut au cours de l'évolution.

Le schéma de traitement est identique pour toutes les observations :

- Cortancyl à la dose de 1 à 2 mg/kilo/24 h, pendant 3 semaines environ, puis à doses dégressives.
- Pénicilline à la dose de 1 à 2 millions par 24 heures, le relai étant pris au bout de 15 jours environ par l'oracilline.

6 observations répondent cependant à un schéma thérapeutique différent : le cortancyl fut employé à raison de 3 mg/kilo pendant 8 jours avec arrêt brutal.

Nous ne les séparerons pas au départ de l'étude des autres observations leur réservant ultérieurement un paragraphe spécial.

Ayant ainsi défini notre échantillon de travail, nous nous proposons d'étudier l'évolution de la formule blanche au cours du Rhumatisme Articulaire Aigu traité par le Cortancyl, et plus précisément de la leucocytose et de la polynucléose neutrophile, laissant volontairement de côté les éosinophiles et les lymphocytes.

CRITERES DE JONES (modifiés par l'American Heart Association)

CRITERES MAJEURS

- Cardite
  - souffle
  - péricardite
  - défaillance cardiaque congestive
  - augmentation du volume du coeur.
- Polyarthrites
- Chorée
- Nodules sous-cutanés
- Erythème marginé

CRITERES MINEURS

- Fièvre > 38°3
- Arthralgies
- Allongement de l'espace PR
- Présence de C-reactive protéiné +++
- Leucocytose > 10.000/mm3
- Infection streptococcique préalable certaine
- Augmentation de la VS
- Crise antérieure
- Cardiopathie rhumatismale non évolutive

JONES reconnaît encore d'autres critères, critères supplémentaires qui, lorsqu'ils sont présents, ont une valeur d'appoint. Ce sont :

- Amaigrissement
- Fatigabilité anormale
- Tachycardie
- Pâleur et anémie : hémoglobine inférieure à 11 g.
- Epistaxis
- Précordialgies
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Antécédents familiaux de RAA.

C H A P I T R E I

ETUDE DESCRIPTIVE DE LA LEUCOCYTOSE ET DE LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU DEBUT DE LA MALADIE ET AU COURS DE L'EVOLUTION TRAITEE

L A L E U C O C Y T O S E

I - ETAT DE LA LEUCOCYTOSE AVANT TOUT TRAITEMENT (TABLEAU 1)

Dans un peu plus d'un quart des cas (28 %), la leucocytose initiale, avant tout traitement, est normale, inférieure à 10.000 leucocytes/mm3. Nous avons relevé un cas de leucopénie à 3.400

Dans 72 % des cas, la leucocytose est augmentée supérieure à 10.000 leucocytes/mm3.

Cette augmentation revêt une importance variable qui se répartit de la manière suivante :

- entre 10.000 et 15.000 : la moitié de l'ensemble de l'échantillon et les 2/3 des cas où existe une augmentation.
- entre 15.000 et 20.000 : 17 % de l'ensemble.
- entre 20.000 et 25.000 : 4 cas, soit 6 % de l'ensemble.

L'hyperleucocytose supérieure à 10.000 est l'un des critères diagnostiques de la maladie (critère mineur de Jones). Elle est fréquente. Mais une leucocytose normale n'est pas exceptionnelle, et est parfaitement compatible avec une maladie de Bouillaud authentique. (1)

II - EVOLUTION DE LA LEUCOCYTOSE AU COURS DU TRAITEMENT

Une première estimation globale, sans tenir compte de la valeur de la leucocytose initiale, montre que dans 80 % des cas, la leucocytose globale augmente au cours de l'évolution traitée. C'est seulement une fois sur cinq que l'on observe une baisse de la leucocytose sous l'effet du traitement.

---

(1) La statistique établie par Coste et Chevallier à propos de 180 cas (152 enfants et 28 adultes) fait état d'une augmentation plus fréquente (84 % des cas contre 72 %) et plus intense (50 % des cas supérieure à 15.000 chez l'enfant).

Nous étudierons l'évolution de la leucocytose au cours du traitement en fonction de la valeur de la leucocytose initiale.

A - LEUCOCYTOSE INITIALE INFERIEURE A 10.000

Dans ce chapitre entrent 19 observations. Dans tous les cas sauf un, la leucocytose s'élève.

Nous avons reporté dans le tableau n° 2
- dans la colonne de gauche : la valeur de la leucocytose avant traitement
- dans les colonnes suivantes : le taux maximum atteint par la leucocytose en distinguant le moment de survenue de ce maximum, au cours de la première, de la deuxième ou de la troisième semaine du traitement.
- dans la colonne la plus à droite enfin, la valeur absolue de l'augmentation.

Les taux maxima de la leucocytose sont :

$\geqslant$ 20.000 : 3 fois
$\geqslant$ 15.000 : 7 fois
$\geqslant$ 10.000 : 6 fois
$<$ 10.000 : 1 fois.

On est donc frappé par l'intensité de cette montée leucocytaire qui peut doubler, voire tripler le taux initial. Son importance est cependant variable, allant de 3.000 pour l'augmentation la plus faible à 16.200 pour la plus élevée.

Le taux maximum de la leucocytose est atteint
- à la fin de la 1ère semaine : 11 fois
- à la fin de la 2ème semaine : 3 fois
- à la fin de la 3ème semaine : 4 fois.

Dans le cas où le maximum est atteint tardivement, l'augmentation est progressive. Il n'y a pas de chute préalable.

B - LEUCOCYTOSE INITIALE COMPRISE ENTRE 10.000 ET 15.000 (TABLEAU N° 3)

Dans ce chapitre entrent 33 observations.

Dans 30 cas, on constate une élévation de la leucocytose au cours

de l'évolution.

Dans 3 cas, la leucocytose baisse, sans remontée ultérieure et avec stabilisation à un chiffre inférieur au chiffre de départ.

1) La leucocytose s'élève au cours du traitement

Nous l'avons observé dans 30 des 33 observations dont la leucocytose initiale était comprise entre 10.000 et 15.000.

Les maxima sont :

- ⩾ 30.000 : 1 fois
- ⩾ 25.000 : 3 fois
- ⩾ 20.000 : 9 fois
- ⩾ 15.000 : 10 fois
- < 15.000 : 8 fois

La valeur absolue de l'augmentation de la leucocytose est donc variable, le plus souvent importante, variant entre 2.600 et 18.000.

Le maximum est atteint après une période de 1 à 4 semaines :

Après 1 semaine de traitement : 7 fois. La rapidité de la montée leucocytaire ne préjuge pas de son importance qui peut être grande.

Après 2 semaines de traitement : 17 cas. 14 fois le maximum est atteint à la fin de la 2ème semaine après un taux intermédiaire variable mais supérieur au chiffre initial.

3 fois le maximum est atteint à la fin de la 2ème semaine après une chute transitoire, d'ailleurs très modérée

11.600	9.600	13.600
13.600	12.800	18.000
12.000	11.800	30.000

Après 3 semaines de traitement : 6 cas

Après 4 semaines : 1 cas.

2) La leucocytose initiale s'abaisse

Dans 3 observations, parmi les 33 présentant une leucocytose initiale comprise entre 10.000 et 15.000, nous avons noté une baisse

des leucocytes dès la 1ère semaine de traitement avec stabilisation autour de 8.000 G.B. sans remontée secondaire.

C - LEUCOCYTOSE INITIALE COMPRISE ENTRE 15.000 et 20.000

Ce chapitre regroupe 12 observations.

Nous avons observé une montée leucocytaire, 6 fois

" " " une baisse leucocytaire, 6 fois

1) La Leucocytose s'élève (Tableau n° 4)

Leucocytose initiale	1ère semaine	2ème semaine	Valeur absolue de l'augmentation
15.600	18.800		2.200
15.200	20.200		5.000
16.400	20.600		3.800
16.400	18.400		2.000
16.400		24.600	7.800
19.200	22.400		2.800

Le taux maximum est atteint rapidement à la fin de la première semaine. Cette constatation porte sur un trop petit nombre de cas pour qu'il soit possible de conclure.

La valeur absolue de l'augmentation est relativement moins importante que dans les cas précédents de l'ordre de 2. à 5.000

2) La leucocytose baisse

Leucocytose initiale	1ère semaine
15.600	13.400
16.200	12.000
16.800	9.600
17.000	12.600
18.000	15.000
19.800	15.400

6 fois, la leucocytose baisse des la 1ère semaine du traitement sans remontée ultérieure. Au contraire, la baisse est progressive. La leucocytose se stabilise dès la 2ème ou la 3ème semaine à un taux normal inférieur à 10.000.

Dans aucun cas nous n'avons observé de remontée secondaire après la chute initiale.

D - LEUCOCYTOSE INITIALE SUPERIEURE A 20.000

Dans 4 observations, la leucocytose initiale avant traitement était supérieure à 20.000.

Sous l'effet du traitement, nous avons observé :

- 3 fois une baisse progressive du nombre des leucocytes, étalée sur 4 semaines
- 1 fois, après une chute transitoire à la fin de la 1ère semaine, le taux des leucocytès est remonté à des chiffres supérieurs à ceux du début avant de redescendre progressivement.

III - CAS PARTICULIERS

Sur la demande du Professeur COSTE, nous avons utilisé pendant quelque temps le schéma thérapeutique dit de "May-Wilson" (du nom du médecin américain qui le préconisa) qui est le suivant :

Delta-cortisone à la dose de 3 mg/kilo pendant une semaine avec arrêt brutal du traitement au bout de cette période.

Cette méthode a été appliquée à 7 enfants.

Le tableau ci-après montre l'état de la leucocytose avant traitement et à l'arrêt du traitement :

Leucocytose	A V A N T	A P R E S	Augmentation relative
< 10.000	8.200	17.400	x 2
	7.800	15.000	x 2
	8.000	24.200	x 3
> 10.000	13.000	25.600	x 2
	11.400	16.800	x 1,4
> 15.000	16.200	12.000	x 0,75

Nous vérifions ici les conclusions générales que nous avons mises en évidence plus haut, à savoir :

- que les leucocytoses initialement basses augmentent et augmentent d'autant plus qu'elles sont plus basses

- que les leucocytoses initialement élevées baissent au cours de l'évolution.

Quant à l'influence de la dose sur l'importance de la montée leucocytaire, le trop petit nombre de cas intéressés par cette corticothérapie à doses massives ne nous permet pas de tirer de conclusion qui puisse avoir quelque valeur générale.

Notons au passage que dans ces 7 cas, la leucocytose est revenue rapidement (une semaine après l'arrêt du traitement) à des chiffres normaux. Ce retour est habituellement beaucoup plus progressif.

En résumé - Nous avons rassemblé les résultats dans un tableau général récapitulatif (tableau n° 5).

- Sur les 68 observations que nous avons étudiées, nous avons noté 55 fois, soit dans 80 % des cas, une élévation de la leucocytose sanguine au cours de l'évolution traitée par le cortancyl.

- Cette élévation est d'autant plus fréquente que le taux initial de la leucocytose est plus bas : en règle générale, une leucocytose initiale inférieure à 15.000 s'élève au cours de l'évolution; entre 15.000 et 20.000, les chances d'augmentation ou de baisse sont égales;

au-delà de 20.000, l'évolution est marquée plus fréquemment par une diminution des globules blancs.

La valeur de l'augmentation de la leucocytose est variable, mais le plus souvent importante. Si dans chaque cas particulier, le taux initial des leucocytes ne permet pas de prévoir quelle sera l'importance de la montée leucocytaire, on constate cependant que les augmentations les plus importantes sont obtenues à partir des chiffres initiaux les plus bas; à l'inverse, les leucocytoses initialement élevées augmentent peu.

Cette montée leucocytaire est passagère; le maximum est atteint en moyenne à la fin de la 2ème semaine de traitement. Alors que l'enfant reçoit les mêmes doses de cortancyl, la diminution progressive s'amorce. Le retour à une leucocytose strictement normale n'est cependant atteint que tardivement, après l'arrêt complet du traitement.

o
o o

LA LEUCOCYTOSE : AVANT TRAITEMENT

TABLEAU N° 1

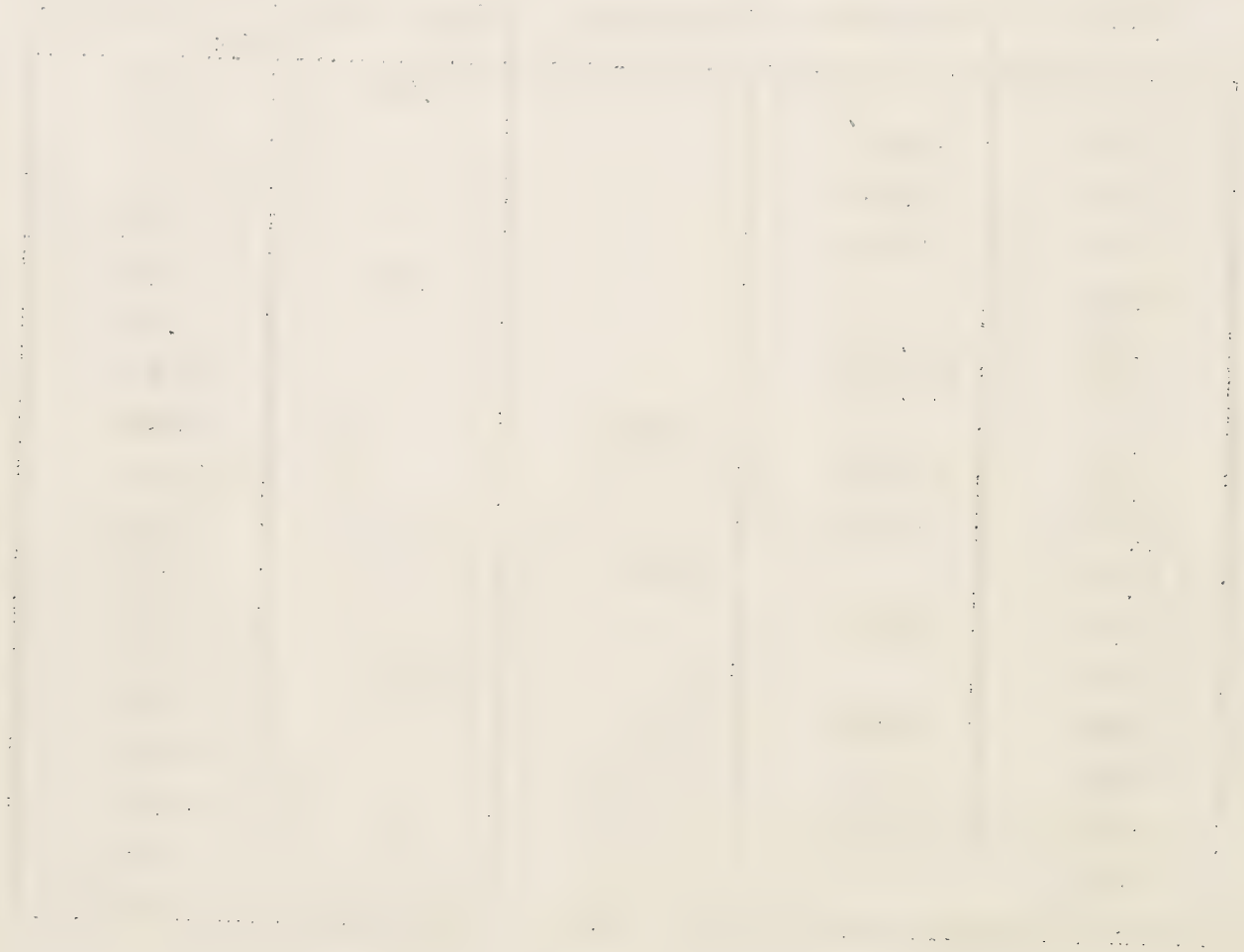
Leucocytose	Nombre de cas		Pourcentage	
Normale < 10.000	19		28 %	
10.000 à 15.000	33		48	
15.000 à 20.000	12	49	18	72 %
> 20.000	4		6	
Total	68		100	

IMPORTANCE DE L'AUGMENTATION DE LA LEUCOCYTOSE SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT :

A LEUCOCYTOSE INITIALE INFERIEURE A 10.000

TABLEAU N° 2

Leucocytose initiale	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	Valeur absolue de l'augmentation
3.600			11.800	8.200
6.600	16.600			10.000
7.400	10.400			3.000
7.600	11.600			4.000
7.200			9.400	2.200
7.800	15.000			7.200
7.400	13.800			6.400
8.000		13.600		5.600
8.000	24.200			16.200
8.200	17.400			9.200
8.200		15.800		6.600
9.200	17.800			8.600
9.200			13.600	4.400
9.400	17.600			8.200
9.000		22.800		13.800
9.800	20.400			10.600
9.000	17.000			8.000
9.000			14.000	5.000



IMPORTANCE DE L'AUGMENTATION DE LA LEUCOCYTOSE SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT:

B- LEUCOCYTOSE INITIALE ENTRE 10.000 ET 15.000

TABLEAU N° 3

Leucocytose initiale	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine	Valeur absolue de l'augmentation
10.000		15.200			5.200
10.400			20.400		10.000
10.400		14.400			4.000
10.000		21.800			11.800
10.600		12.600			2.000
10.800		14.600			3.800
10.400		16.000			5.600
10.800		18.400			7.600
11.600	9.600	13.600			2.000
11.000				23.600	12.600
11.000		25.000			14.000
11.400	16.800				5.400
11.000	23.000				12.000
12.600		16.000			3.400
12.000			15.400		3.400
12.200			26.600		14.400
12.000	11.800	30.000			18.000
12.400		14.000			1.600
12.000	14.000				2.000
12.200	20.800				8.600
13.000		25.600			12.600
13.200			21.200		8.000
13.200	12.800	18.000			4.800
13.200			14.600		1.400
13.400		20.000			6.600
14.000		14.200			200
14.200	21.400				6.800
14.800			19.600		4.800
14.400		17.000			2.600
14.400	15.200				800
14.800	20.200				5.400

LA LEUCOCYTOSE : EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

TABLEAU RECAPITULATIF

TABLEAU N° 5

Leucocytose avant traitement	Nombre de cas	Augmentation		Baisse	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
< 10.000	19	18	95%	1	5 %
10.000 à 15.000	33	30	88%	3	18 %
15.000 à 20.000	12	6	50%	6	50 %
> 20.000	4	1	25%	3	75 %
Ensemble	68	55	81%	13	19 %

LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE

Dans ce chapitre, nous nous reporterons aux constantes moyennes pour les différents âges de l'enfant (1).

2 ans : 40 % 4 ans : 50 % 8 à 12 ans : 60 %.

I - ETAT DE LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU DEBUT DE LA MALADIE AVANT TOUT TRAITEMENT

A - L'augmentation est quasi-constante

Nous avons reporté les valeurs de la polynucléose neutrophile au début de la maladie dans le tableau n° 6.

Compte tenu de l'âge de l'enfant, l'augmentation est quasi-constante :

- Augmentation : 62 cas
- Neutropénie : 3 cas
- Taux normal : 3 cas.

L'importance de cette augmentation est relativement grande. On note globalement que dans 72 % des cas, la polynucléose neutrophile est supérieure à 70 %.

Compte tenu des valeurs normales selon l'âge des enfants, l'augmentation se répartit comme suit :

- Augmentation > 30 % : 20 % des cas
- " > 20 % : 40 % des cas
- " > 10 % : 85 % des cas.

B - Rapports entre la polynucléose neutrophile et la leucocytose initiale

La répartition du taux des polunucléaires neutrophiles selon l'importance de la leucocytose initiale est réalisée dans le tableau n° 7, qui indique le nombre de cas dans chaque catégorie. On est frappé par le

(1) D'après NELSON W.E. : Traité de Pédiatrie.

fait que pour une leucocytose donnée, le nombre de cas à polynucléose élevée est d'autant plus grand que la leucocytose est plus importante.

Comparons pour chaque catégorie de leucocytose, la proportion des cas où la polynucléose est supérieure à 70 % ou à 80 %.

a) Polynucléose supérieure à 80 %

Leucocytose < 10.000	: 3 cas sur 19	soit :	1/6 des cas
" entre 10.00 et 15.000	: 11 cas sur 33	soit :	1/3 des cas
" entre 15.000 et 20.000	: 8 cas sur 12	soit :	2/3 des cas
" > 20.000	: 3 cas sur 4	soit :	3/4 des cas.

b) Polynucléose supérieure à 70 %

Leucocytose < 10.000	: 8 cas sur 19	soit	2/5 des cas
" entre 10.000 et 15.000	: 26 cas sur 33	soit	4/5 des cas
" entre 15.000 et 20.000	: 11 cas sur 12		
" > 20.000	: 4 cas sur 4		

Ainsi on constate que les chances d'observer une polynucléose élevée augmentent en même temps que croît la valeur initiale de la leucocytose.

En conclusion et d'une manière très générale, on peut dire que : la polynucléose neutrophile au début de la maladie est d'autant plus fréquemment élevée que la leucocytose initiale est plus importante.

II - LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU COURS DE L'EVOLUTION TRAITEE

Les variations de la polynucléose neutrophile nous intéressent dans leurs relations avec les variations de la leucocytose, dans la mesure où elles permettent de juger de l'évolution de la neutrophilie globale.

Une première constatation est qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'évolution de la leucocytose et de la polynucléose.

32 fois, leucocytose et polynucléose évoluent dans le même sens.
36 fois la leucocytose baisse quand la polynucléose s'élève ou

inversement.

Nous nous sommes donc attachés à étudier la valeur de la polynucléose neutrophile correspondant au taux maximum atteint par la leucocytose.

Dans les cas où la leucocytose baisse dès le début du traitement, nous avons retenu le chiffre correspondant à la plus grande variation par rapport au taux initial.

Nous avons reporté dans le tableau n° 8 le sens de la variation de la polynucléose neutrophile au cours du traitement en indiquant le nombre de cas dans chaque catégorie en fonction de la valeur initiale.

On remarque :

1) que l'évolution se fait
   - dans le sens d'une augmentation 26 fois
   - dans le sens d'une diminution 42 fois

2) que l'évolution a d'autant plus de chances de se faire dans le sens d'une augmentation que le taux initial est plus bas et inversement. Ce que met en évidence le tableau suivant :

Polynucléose initiale	Diminution nombre de cas	Chances de diminution
< 50 %	0 sur 2	0
50-60 %	1 cas sur 6	soit 1/6 des cas
60-70 %	5 cas sur 11	soit 1/2 "
70-80 %	16 cas sur 24	soit 2/3 "
80-90 %	17 cas sur 22	soit 3/4 "
90 %	3 cas sur 3	

On peut conclure de manière très générale que, indépendemment de l'évolution de la leucocytose, les fortes polynucléoses diminuent sous traitement et inversement que les polynucléoses initialement peu élevées, augmentent au cours de l'évolution.

III - LA NEUTROPHILIE GLOBALE

Elle est égale au produit :

leucocytose X polynucléose %.

et représente le nombre total de neutrophiles par mm3 de sang circulant.

Nous ne reproduirons pas ici l'ensemble des calculs que nous avons effectués, mais seulement les conclusions auxquelles nous sommes arrivés, car nous pensons que ces données peuvent avoir un intérêt dans les discussions ultérieures.

1 - Au début de la maladie

La neutrophilie globale est constamment augmentée (sauf dans 2 cas), même dans les cas où le taux de la leucocytose est normal.

Ceci s'explique par la quasi-constance de l'augmentation de la polynucléose relative.

2 - L'évolution de la neutrophilie globale au cours du traitement suit l'évolution du taux de la leucocytose, c'est-à-dire qu'elle augmente quand la leucocytose s'abaisse. En particulier la neutrophilie globale augmente dans les cas où le % des polynucléaires baissent si la leucocytose s'élève.

La neutrophilie globale est seule représentative de l'évolution du nombre des neutrophiles circulants, qui ne suit pas nécessairement l'évolution de la "polynucléose neutrophile".

En résumé

Au début de la maladie, la polynucléose neutrophile est augmentée de façon quasi-constante. Cependant, un taux normal voire une neutropénie sont compatibles avec une maladie de Bouillaud authentique.

Cette augmentation est le plus souvent franche sans être considérable, compte tenu de l'âge de l'enfant.

Nous n'avons pas pu établir de corrélation stricte entre la valeur de la leucocytose initiale et le taux des polynucléaires. Tout au plus, peut-on noter, à titre d'indication générale, que les polynucléoses

les plus fortes s'observent dans les cas à forte leucocytose.

Les leucocytoses initialement basses s'accompagnent généralement de taux relativement peu augmentés de polynucléaires.

Cependant, la neutrophilie globale est constamment augmentée au début de la maladie (66 cas sur 68).

L'évolution au cours du traitement se fait plus souvent dans le sens d'une diminution que dans le sens d'une augmentation. Le sens de cette évolution est grossièrement fonction du taux initial : les fortes polynucléoses diminuent plus fréquemment qu'elles n'augmentent et inversement.

L'augmentation du taux de la leucocytose que nous avons décrite précédemment est en relation avec une augmentation du nombre total des polynucléaires circulants qui est indépendant des variations du taux de la polynucléose neutrophile.

LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE AU DEBUT DE LA MALADIE
AVANT TRAITEMENT

TABLEAU N° 6

Polynucléose neutrophile (%)	Nombre de cas
20-30	1
30-40	1
40-50	
50-60	6
60-70	11
70-80	24
80-90	22
90-100	3

RAPPORTS ENTRE LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE ET
LE TAUX INITIAL DE LA LEUCOCYTOSE (Nombre de cas)

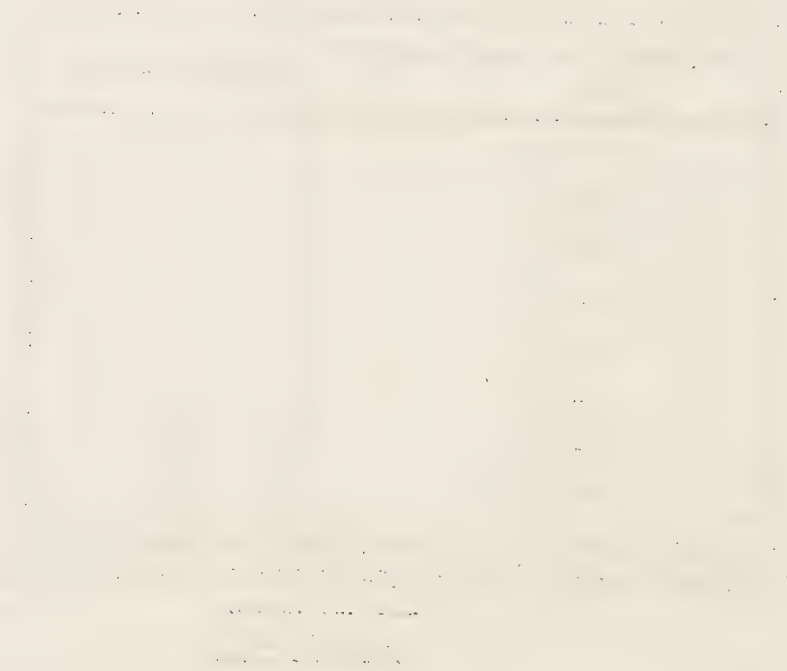
TABLEAU N° 7

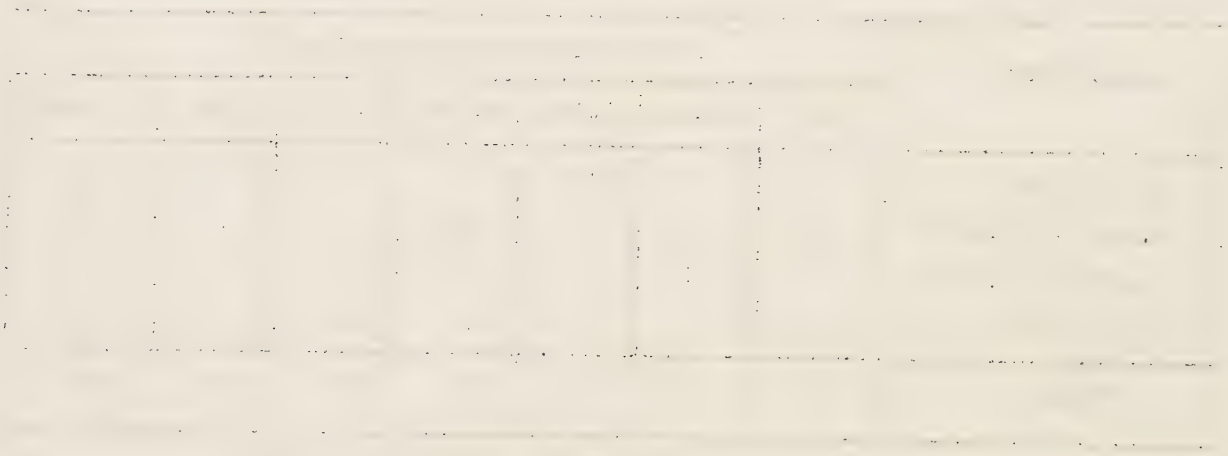
Leucocytose	Polynucléose neutrophile %						
	50	50-60	60-70	70-80	80-90	90	Total
< 10.000	1	5	5	5	3		19
10.000 à 15.000	1		6	15	9	2	33
15.000 à 20.000		1		3	8		12
> 20.000				1	2	1	4
Total	2	6	11	24	22	3	68

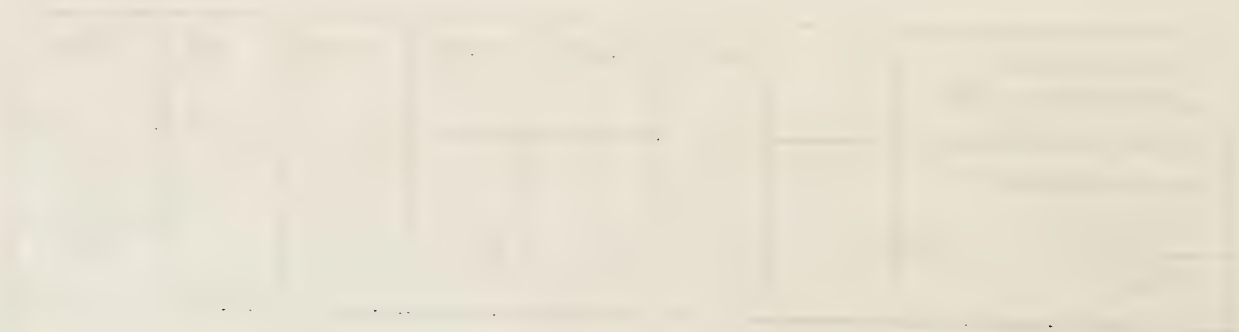
EVOLUTION DE LA POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE
SOUS TRAITEMENT EN FONCTION DU TAUX INITIAL
(Nombre de cas)

TABLEAU N° 8

Polynucléose neutrophile (%) taux initial	50	50-60	60-70	70-80	80-90	90	Total
Augmentation	2	5	6	8	5		26
Diminution		1	5	16	17	3	42
Total	2	6	11	24	22	3	68







C H A P I T R E II

INFLUENCE DES HORMONES CORTICO-SURRENALES SUR LES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES DANS LE SANG PERIPHERIQUE : 1 Etude générale.

Les modifications du sang périphérique au cours de l'administration d'ACTH ou de la cortisone et ses dérivés ont été décrits par de nombreux auteurs, tant chez l'homme que chez l'animal.

Les modifications habituellement observées sont
- une leucocytose neutrophile
- une éosinopénie
- une lymphopénie
- une réticulocytose.

Nous nous attacherons à l'étude de la seule leucocytose neutrophile puisque nous avons volontairement exclu de notre travail les autres lignées.

I - CHEZ L'HOMME

A - Observations faites au cours du traitement de différentes affections.

1 - WINTROBE et Coll.
étudient systématiquement les modifications sanguines chez 40 malades traités par l'ACTH ou la cortisone.

Les malades se répartissent comme suit entre différentes affections
- Polyarthrite Chronique Evolutive
- Rhumatisme Articulaire Aigu (1 cas)
- Glomérulo-néphrite
- Leucose aiguë
- Anémie hémolytique acquise
- Lupus Erythémateux Disséminé
- Maladie de Hodgkin.

L'augmentation de la polynucléose neutrophile est l'effet le plus fréquemment rencontré. Elle est élevée dans 74 % des cas. Dans 50 % des cas, l'importance de l'augmentation est de l'ordre de 100 %.

La survenue d'une neutrophilie chez ces malades est indépendante du développement d'une rémission ou de l'apparition de manifestations cushingoïdes; elle apparaît chez de nombreux malades chez qui n'existait aucun autre signe d'action thérapeutique.

En résumé

L'apparition de la neutrophilie est indépendante du développement d'autres signes de stimulation de la cortico-surrénale.

Il ne semble pas qu'elle joue de rôle important dans la production de rémissions dans les maladies étudiées.

Les auteurs concluent à un "side-effect" de la cortisone ou de l'ACTH.

2 - FINCH et Coll.

observent chez 20 malades traités par l'ACTH ou la cortisone pour Polyarthrite Chronique Evolutive une hyperleucocytose constante associée à une polynucléose neutrophile constante, mais d'importance variable, en règle peu marquée, plus nette semble-t-il chez les sujets les plus jeunes.

Les mêmes modifications sont observées par HENSCH au cours du traitement de la PCE.

3 - LAYANI et Coll.

en France, étudient comparativement l'effet de l'ACTH et de la cortisone sur la formule sanguine, de malades traités pour PCE.

7 malades reçoivent de l'ACTH

15 malades reçoivent de la cortisone.

Les résultats sont identiques en ce qui concerne les neutrophiles: augmentation progressive et modérée de la neutrophilie chez tous les malades.

B - Observations faites au cours du traitement du Rhumatisme Articulaire Aigu

1 - COSTE et CHEVALLIER

A propos d'une étude générale sur la maladie de Bouillaud portant sur 180 cas (153 enfants et 27 adultes), ces auteurs ont décrit l'évolution comparée de la leucocytose sous l'influence des traitements hormonaux et salicylés. Ils notent "une fréquente augmentation du nombre

des leucocytes au début du traitement hormonal et cela, quelle que soit la valeur de la leucocytose initiale."

Les courbes moyennes des leucocytoses sont identiques pour les différents traitements hormonaux (cortisone - ACTH - Hydrocortisone).

L'ascension de la leucocytose est transitoire et porte sur les 2 premières semaines du traitement. La diminution est lentement progressive.

Ces auteurs interprètent ce phénomène comme un "side-effect" de l'hormonothérapie. Ils insistent sur son intensité particulière au cours du traitement de la maladie de Bouillaud.

2 - HARRIS et VANDEGRIFFT

décrivent le phénomène à propos de 3 cas de R.A.A. chez 3 enfants recevant de la prednisone. Ils observent une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile entre 16.000 et 20.000.

Ils s'interrogent pour savoir si la neutrophilie observée reflète un effet physiologique général de l'hormone à un degré plus grand qu'au cours d'autres maladies, ou s'il faut conclure à une complication inexpliquée du traitement par la prednisone.

C - Administration d'ACTH et/ou de Cortisone chez l'homme dans des conditions expérimentales.

1 - Effets de l'administration d'une dose unique d'hydrocortisone sur les leucocytes.

Les effets d'une dose de 100 mg d'hydrocortisone administrée per os, sur les leucocytes d'un homme normal sont résumés dans le graphique établi par GORDON d'après les expériences de NELSON.

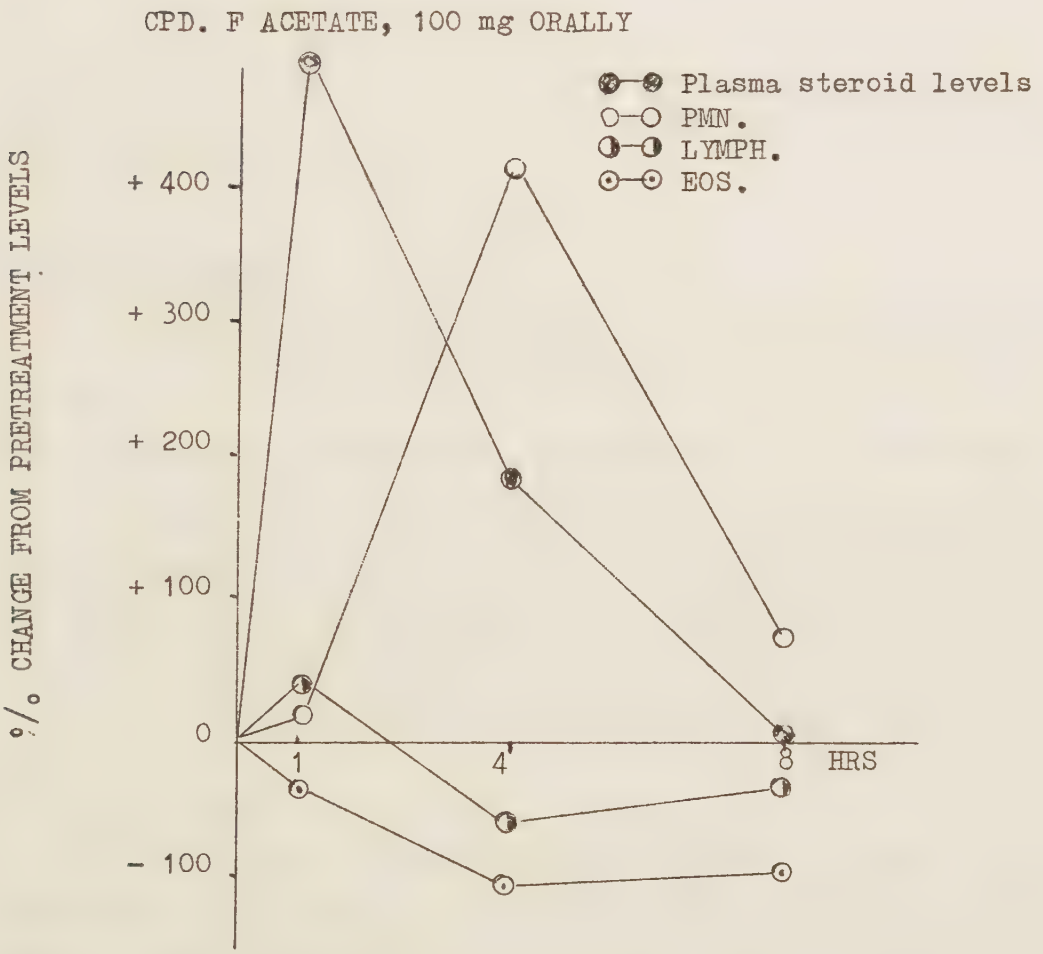
Nous décrirons les modifications portant sur chaque lignée cellulaire car elles sont caractéristiques, en les comparant au taux des 17 hydrostéroïdes plasmatiques.

Une heure après l'injection, on note une chute du taux des éosinophiles à 35 %, accompagnée d'une légère montée des lymphocytes et des neutrophiles.

Quatre heures après l'injection, les éosinophiles ont disparu du sang circulant. A ce moment, on note une réaction associée des lymphocytes dans le sens d'une importante lymphopénie et des neutrophiles dans le sens d'une neutrophilie très marquée.

Le taux des 17 hydroxycorticostéroïdes est maximum à la 1ère heure. Le sommet de la courbe survient avant le maximum des réactions cellulaires.

STEROID EFFECTS ON LEUKOCYTES



Effects of a single dose of hydrocortisone acetate upon the plasma 17-Hydroxycorticosteroid and leukocytic (polymorphonuclear neutrophils eosinophils and lumphocytes) levels in a human (calculated on a per cent change basis from the data of Nelson).

2 - HILLS, FORSHAM et FINCH

décrivent les mêmes modifications hématologiques.

L'injection d'une dose unique d'ACTH (25 mg) à des hommes aux fonctions surrénales intactes provoque une élévation de la leucocytose par augmentation importante des neutrophiles circulants.

Pour un ensemble de 46 sujets étudiés, l'augmentation moyenne est de 104 %.

De même, des stimulations répétées par l'ACTH à la dose de 10 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours provoquent chez des sujets adultes normaux une élévation soutenue et importante des neutrophiles circulants.

La totalité des modifications leucocytaires provoquées par une injection d'ACTH chez le sujet normal sont retrouvés chez l'Addisonien après une injection de 17-OHcorticostérone (20 mg) mais non après désoxy-corticostérone (30 mg).

II - CHEZ L'ANIMAL

Les mêmes modifications de la formule leucocytaire ont été observées chez l'animal après administration d'ACTH ou de corticostéroïdes. Une neutrophilie coexiste avec la lymphopénie et l'éosinopénie.

En ce qui concerne le nombre total des globules blancs, de manière générale on retiendra que la leucocytose s'élève chez les animaux, qui comme l'homme ont normalement une plus grande proportion de neutrophiles que de lymphocytes, et diminue dans les espèces (rats, souris, chats) où la lymphocytose prédomine sur la polynucléose.

A - DURY en 1948

observe une corrélation négative entre le nombre des leucocytes circulants et le taux de l'acide ascorbique surrénalien et en conclut que la corticosurrénale jouerait un rôle dans la régulation du nombre des neutrophiles circulants.

B - DOUGHERTY and WHITE

obtiennent après injection d'ACTH chez l'animal (souris - rats - lapins) des modifications de la formule leucocytaire identiques à celles décrites chez l'homme, en particulier par HILLS et Coll.

Ils interprètent la lymphopénie comme une réponse spécifique à l'ACTH par l'intermédiaire de la cortico-surrénale en s'appuyant sur deux constatations :

- la lymphopénie n'apparaît pas après injection d'ACTH à des animaux surrénalectomisés.

- Elle n'apparaît pas non plus chez des animaux intacts auxquels on injecte une protéine purifiée.

Par contre, la neutrophilie observée après ACTH chez l'animal sain est interprétée comme une réponse non spécifique, ne nécessitant pas la présence de la cortico-surrénale sur les arguments suivants :

- Une neutrophilie apparaît chez l'animal intact après administration de différents agents autres que l'ACTH.

La neutrophilie existe après ACTH chez des animaux surrénalectomisés et présente les mêmes caractères que chez l'animal intact.

HILLS et coll. ont également noté chez l'homme l'apparition d'une neutrophilie après injection d'ACTH à des addisoniens. Bien qu'importante, le taux de cette neutrophilie est cependant inférieur à celui observé chez l'homme normal. Ces auteurs concluent que dans ce cas, chez l'insuffisant surrénal, la réponse des polynucléaires neutrophiles à l'ACTH répond à un autre mécanisme que la stimulation de la cortico-surrénale.

Nous interpréterons de la même manière les expériences de Dougherty et White. Cette interprétation ne préjuge pas du mécanisme de production de la neutrophilie chez les sujets soumis à l'action des hormones cortico-surrénales. Elle n'élimine pas en particulier l'hypothèse,que suggèrent les constatations cliniques et expérimentales, d'un rapport direct entre la neutrophilie et un effet particulier de l'hormone par l'intermédiaire d'un mécanisme restant à déterminer.

C) L'injection de Cortisone ou d'extraits cortico-surrénaux tant à des animaux sains qu'à des animaux surrénalectomisés donne lieu à des modifications identiques à celles obtenues par l'ACTH chez des animaux à surrénales intactes.

D - REINHARDT W.O. et Coll.

obtiennent les modifications caractéristiques de l'hémogramme par injection intra-péritonéale et sous-cutanée d'ACTH chez des rats sains.

Ils comparent l'action de l'ACTH injecté par voie intra-péritonéale à l'action de la gonadotrophine B et de la prolactine. Ces deux dernières hormones ante-hypophysaires donnent lieu à l'apparition d'une hyperleucocytose beaucoup moins marquée que l'ACTH.

III - L'ENSEMBLE DE CES OBSERVATIONS CLINIQUES ET EXPERIMENTALES PEUT-IL ETRE RAPPROCHE DES MODIFICATIONS DECRITES DANS CERTAINS ETATS PATHOLOGIQUES ?

A - Les syndromes d'insuffisance cortico-surrénale

Une anémie modérée, une neutropénie, une lymphocytose ont été décrits au cours de

- la maladie d'Addison
- l'hypophysectomie thérapeutique
- le pan-hypopituitarisme.

Ces anomalies sont en quelque sorte l'image en miroir des modifications décrites après administration de corticoïdes.

B - Les syndromes d'hypercorticisme

Une surproduction de corticoïdes telle qu'on l'observe en chirurgie dans le syndrome de Cushing peut s'accompagner d'une hyperleucocytose avec neutrophilie, lymphocytopénie, éosinopénie.

Résumé

Ainsi, l'administration de cortico-stéroïdes provoque tant en

thérapeutique humaine qu'au cours de l'expérimentation animale, des effets bien caractérisés sur les éléments sanguins et en particulier sur les neutrophiles. Les modifications de l'hémogramme observées au cours de certains états pathologiques viennent confirmer ces données.

L'augmentation de la neutrophilie est parmi les différentes modifications hématologiques, le phénomène qui semble avoir le moins retenu l'attention des auteurs.

Son importance a cependant frappé ceux qui l'ont étudié au cours du traitement de la maladie de Bouillaud.

°
° °

C H A P I T R E III

INFLUENCE DES HORMONES CORTICO SURRENALES SUR LA MOELLE OSSEUSE.

L'INFLUENCE DES HORMONES CORTICO-SURRENALES SUR LA MOELLE OSSEUSE

Les fluctuations du sang périphérique de sujets soumis à l'action des hormones cortico-surrénales sont généralement considérées comme secondaires à des modifications de l'hématopoièse. En particulier, l'augmentation du nombre des neutrophiles circulants est rapportée à une production médullaire accélérée avec libération accrue des éléments dans le sang.

A - CHEZ L'ANIMAL

Les constatations expérimentales varient selon les auteurs.

1 - HAYES et BAXTER

font des injections répétées à des rats normaux, d'extraits cortico-surrénaux, qui ont pour résultats une augmentation du nombre des cellules de la moelle osseuse avec :

- augmentation importante du taux des érythrocytes
- diminution du taux des éosinophiles et des granulocytes.

2 - YOFFEY et Coll.

L'hydrocortisone et le composé E produisent, chez le cobaye sain une augmentation du nombre des cellules de la moelle osseuse portant sur les éléments myéloïdes et érythroïdes.

3 - QUITTNER et Coll.

ont étudié l'effet de doses massives de cortisone sur des souris mâles adultes normales.

Le résultat le plus remarquable est une élévation importante du rapport : granuleux/érythrocytes.

Ces auteurs attribuent cet effet à l'augmentation du nombre total des cellules granuleuses.

4 - FRUHMAN et GORDON

administrent de la corticostérone à des rats à la dose de 4 mg pendant 48 heures, puis aux mêmes doses pendant 4 jours, les animaux ayant subi une surrénalectomie à la 48ème heure. Ils notent dans la moelle :

- une augmentation du nombre des hématies nucléées
- une baisse des neutrophiles et des éosinophiles.

Les résultats des différentes expériences pratiquées chez l'animal et concernant l'action des hormones surrénales sur la cytologie de la moelle osseuse permettent d'affirmer que ces hormones entraînent des modifications de l'hématopoièse médullaire et plus particulièrement de la granulopoièse neutrophile. Certains auteurs notent une élévation du nombre des granulocytes de la moelle; pour d'autres, il s'agit d'une diminution.

Dans tous les cas, les modifications du sang périphérique sont celles que nous avons décrites et comportent une augmentation de la neutrophilie.

Les divergences dans les résultats obtenus en ce qui concerne la cytologie médullaire peuvent s'expliquer en partie par des conditions expérimentales très différentes en ce qui concerne l'animal choisi, le dérivé cortisonique employé et les doses utilisées.

B - CHEZ L'HOMME

ASCHKENASY a étudié les myélogrammes de malades recevant de l'ACTH ou de la cortisone pour différentes affections (PCE, cirrhose...) comparativement aux myélogrammes de malades témoins ne recevant pas de corticothérapie.

Il pratique deux examens de moelle chez chaque malade à 24 heures d'intervalle.

1 - Chez les malades témoins recevant seulement du sérum physiologique, les myélogrammes sont tout à fait comparables, en particulier le rapport : $\frac{\text{cellules myéloïdes immatures}}{\text{granulocytes adultes}} = \text{Constante}$ (dans les limites des variations physiologiques).

2 - Aussi bien après ACTH qu'après Cortisone, on remarque une diminution de ce dernier rapport, diminution qui dépasse les variations physiologiques et qui traduit une maturation accélérée des neutrophiles.

KUDRYATSEV, puis RYABOV ont confirmé les résultats obtenus par ASCHKENASY, et concluent avec lui que les hormones cortico-surrénales accélèrent la maturation des neutrophiles dans la moelle et leur libération dans le sang périphérique.

o
o o

C H A P I T R E IV

L'HYPERLEUCOCYTOSE NEUTROPHILE OBSERVEE AU COURS DU TRAITEMENT DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EST-ELLE ATTRIBUABLE A LA SEULE HORMONOTHERAPIE ?

L'HYPERLEUCOCYTOSE neutrophile décrite au cours des traitements par la Cortisone est donc un phénomène connu, généralement considéré par les auteurs comme un "side-effect" possible de l'hormone.

Son intensité au cours de la maladie de Bouillaud pose des problèmes particuliers : avant de l'attribuer à la seule hormonothérapie, il faut affirmer avec certitude

1) qu'elle n'est pas un signe de l'activité de la maladie rhumatismale
2) qu'aucune infection surajoutée ne l'explique
3) qu'il n'existe aucune corrélation entre son importance et un aspect clinique particulier de la maladie
4) que les cas de maladie de Bouillaud non traités par les hormones ne donnent pas lieu à un phénomène comparable

oOo

I - L'hyperleucocytose observée au cours du traitement du Rhumatisme Articulaire Aigu n'est pas liée à une reprise de l'activité de la maladie rhumatismale.

Il est nécessaire d'exclure l'hypothèse d'une persistance de l'activité de la maladie rhumatismale ou d'une reprise évolutive sous traitement puisque nous avons vu qu'une hyperleucocytose souvent importante s'observait dans les 3/4 des cas à la phase aiguë de la maladie; la fréquence de ce signe biologique en fait l'un des critères (critère mineur de Jones) diagnostiques de la maladie.

A - Observations personnelles : Etat de la V.S. au moment de l'acmé leucocytaire.

La Vitesse de Sédimentation, constamment accélérée au début de la maladie, est considérée comme un excellent test évolutif de la maladie tout au long du traitement.

Chaque fois qu'un hémogramme était pratiqué chez nos malades, une V.S. était effectuée le jour même. Nous étudierons la valeur de la V.S. au moment de l'acmé de la poussée leucocytaire :

Seuls nous retiennent ici les 55 cas où est observée une augmentation de la leucocytose au cours du traitement.

47 fois : la V.S. était normale $\leqslant$ 10 au moment de l'acmé de la montée leucocytaire.

8 fois : la V.S. était supérieure à 10. Parmi ces 8 cas :

- 6 fois l'acmé leucocytaire est atteint une semaine après le début du traitement. La V.S. faite à cette date est comprise entre 10 et 20, c'est-à-dire nettement inférieure aux chiffres initiaux et très près des chiffres normaux.

D'ailleurs, dans tous les cas, un contrôle pratiqué une semaine plus tard montre une V.S. normale inférieure à 10.

- 1 fois la V.S. au moment de l'acmé leucocytaire à la fin de la première semaine est à 42 mm à la 1ère heure. L'évolution ultérieure montre une diminution progressive de la V.S. avec retour à la normale à la 3ème semaine.

- 1 fois la V.S. au moment de l'acmé leucocytaire à la fin de la 2ème semaine est de 27 mm (leucocytose : 20.000).

Une semaine plus tard, l'enfant a la varicelle : V.S. 22 mm, leucocytose : 15.000.

La durée du traitement fut pour cette raison prolongée de 15 jours. La V.S. revint à la normale à la fin de la 4ème semaine.

En conclusion : l'augmentation du nombre des globules blancs observée avec la fréquence que nous avons indiquée au cours de l'évolution traitée du rhumatisme articulaire aigu n'est pas liée à une persistance ou à une reprise de l'activité de la maladie puisque dans la quasi-totalité des cas, la V.S., excellent critère biologique évolutif de la maladie de Bouillaud, est revenue à la normale ou est sur le point de se normaliser quand intervient l'acmé leucocytaire.

B - Les observations faites par HARRIS et VANDEGRIFT à propos de 3 cas de Rhumatisme Articulaire Aigu survenus chez des enfants et traités par la prednisone, confirment nos résultats. Ces auteurs ont cherché à mettre

en évidence une éventuelle concordance entre l'hyperleucocytose qu'ils aveient observée au cours du traitement et les tests biologiques les plus sensibles de la période aiguë.

Dans les 3 cas, leur enquête fut négative. Alors que la leucocytose est à son maximum, ils notent :

- une V.S. inférieure à 10 mm à la 1ère heure
- une diminution sensible et progressive des ASO par rapport au taux initial
- la disparition de la .-Réactive-Protéine du serum des malades.

II - L'hyperleucocytose observée au cours du traitement de la maladie de Bouillaud n'est pas liée à une infection surajoutée.

L'association constante de la pénicillinothérapie à la corticothérapie chez tous nos malades élimine dans une grande mesure la possibilité d'une infection surajoutée.

En fait, nous avons éliminé au départ les observations qui faisaient état d'une infection patente susceptible de fausser l'interprétation de la leucocytose.

Par ailleurs, l'accentuation de la leucocytose ne coïncide en aucun cas avec une anomalie de la course thermique.

Ces données confirment les conclusions de Harris et Vandegrift et de Chevallier qui n'ont pu mettre en évidence chez leurs malades d'infection patente ni relever d'anomalie de la courbe thermique.

Coste et Chevallier qui ont séparé leurs malades en deux lots selon que l'antibiothérapie était associée ou non à l'hormonothérapie ont montré que l'évolution de la leucocytose n'était en aucun cas influencé par le traitement antibiotique.

III - Nous n'avons pu établir aucune corrélation entre la survenue d'une hyperleucocytose au cours du traitement et un aspect clinique particulier de la maladie.

Nous avons étudié, dans ce sens, l'évolution de la leucocytose en rapport avec :

- l'âge des enfants
- le sexe
- l'existence ou non de complications cardiaques
- le moment de l'institution du traitement par rapport au début réel de la maladie.

Le nombre des observations concernées par des deux derniers poihts est trop faible pour que nous puissions en tirer aucune conclusion générale. En tout état de cause, nous n'avons relevé dans ces cas aucune différence par rapport aux autres observations, qui mérite de retenir l'attention.

A - REPARTITION SELON L'AGE

Nous avons reporté dans le tableau n° 9 la répartition des cas en fonction de l'âge des enfants, du taux initial des leucocytes et de l'évolution de ce taux.

Cette répartition ne répond à aucune règle précise et on ne retrouve donc aucune influence de l'âge dans le phénomène que nous étudions.

Leucocytose / Age	inférieure à 10.000	supérieure à 10.000		Total
		Baisse sous traitement	Montée sous traitement	
5 ans	2	1	0	3
5-10 ans	10	6	13	29
10-15 ans	6	4	26	36

TABLEAU N° 9

B - REPARTITION PAR SEXE

Les 68 malades dont nous étudions les observations se répartissent entre les deux sexes avec une nette prédominance pour les garçons : 42 garçons pour 26 filles.

Nous les avons lcassés dans le tableau n° 10 selon leur leucocytose

initiale et l'évolution sous corticothérapie de cette leucocytose.

Leucocytose / Sexe	inférieure à 10.000	supérieure à 10.000	
		Chute sous traitement	Montée sous traitement
filles	6	2	19
garçons	12	9	20

TABLEAU N° 10

Cette répartition ne répond à aucune règle précise. On peut en conclure qu'il n'y a pas d'influence du sexe de l'enfant dans l'évolution de la leucocytose sous traitement cortisonique.

IV - L'hyperleucocytose observée au cours du traitement de la maladie de Bouillaud par la corticothérapie n'apparaît pas sous l'effet du traitement salicylé.

Chevallier a étudié l'évolution de la leucocytose et de la polynucléose au cours du traitement du Rhumatisme Articulaire Aigu en comparant les résultats obtenus par l'hormonothérapie et les dérivés salicylés.

A - Etude comparative

Son étude porte sur 97 dossiers : la leucocytose était au départ tantôt normale, tantôt élevée.

- 35 cas sont traités par l'aspirine : dans tous les cas, il note une baisse rapide et assez régulière de la leucocytose sous l'effet du traitement.

- 62 cas sont traités par les hormones. L'auteur note qu'il observe très souvent une ascension de la leucocytose au début du traitement suivie d'une diminution lente au cours de l'évolution.

B - Observations complémentaires

La différence entre l'influence des deux traitements sur la formule blanche lui a paru mériter une étude approfondie : c'est ainsi qu'il note 3 ordres de faits qui viennent confirmer le phénomène :

1 - Le passage d'un traitement salycilé à un traitement hormonal s'accompagne, alors que sous l'influence du premier traitement la leucocytose était revenue à la normale, d'une remontée leucocytaire importante, passant, sur une moyenne de 8 dossiers, de 8500 lors de la dernière semaine du traitement par l'aspirine à 14.200 dans la première semaine de traitement hormonal et à 17.400 dans la deuxième semaine.

2 - Inversement, le passage d'un traitement hormonal à un traitement salicylé s'accompagne habituellement d'une chute importante de la leucocytose.

3 - Enfin, le passage d'un traitement hormonal à un traitement par le phénylbutazone (4 cas) donne des résultats identiques à ceuw que donne le passage du traitement hormonal au traitement salicylé.

En définitive, on peut donc affirmer que l'hyperleucocytose à polynucléose observée avec une grande fréquence au cours de l'évolution du Rhumatisme Articulaire Aigu traitée par les corticoïdes est attribuable à la seule hormonothérapie.

Ce phénomène est donc comparable aux modifications hématologiques, en particulier celles portant sur les neutrophiles, qui sont généralement observées lors de l'administration d'hormones cortico-surrénales et que nous avons détaillées dans les deux chapitres précédents/.

o
o o

Le problème quantitatif des proportions relatives entre les cellules sanguines et médullaires dans un organisme soumis à l'action des hormones cortico-surrénales est maintenant bien étudié.

On connaît par contre très peu de choses en ce qui concerne le mode d'action de ces hormones sur l'hématopoïèse et singulièrement sur la neutropoïèse.

GORDON (1955) avait suggéré l'existence d'une relation entre les modifications cytologiques et les modifications de l'activité métabolique de la moelle osseuse.

RYABOV (1962) montre que l'ACTH et la cortisone entraînent des modifications du métabolisme intra-cellulaire des neutrophiles et une diminution de leur activité fonctionnelle (pouvoir phagocytaire).

Il est vraisemblable que les cortico-stéroïdes agissent par l'intermédiaire de modifications métaboliques générales et intra-cellulaires.

Les données actuelles sur l'action de l'hormonothérapie sur l'hématopoïèse et les connaissances sur les polunucléaires neutrophiles sont encore très fragmentaires.

L'étude de la littérature ne nous a pas apporté d'éléments qui permettent d'orienter une discussion quant au mode d'action des hormones et au mécanisme de la stimulation de la neutropoïèse.

SHEN et HOSHINO font état d'une "neutropoïétine" dans le plasma d'animaux soumis à la triancinollone mais leurs expériences n'ont pas été confirmées et l'existence de ce facteur reste hypothétique.

On admet l'existence des "facteurs de MENKINS" et leur rôle dans le mécanisme des hyperleucocytoses au cours des infections est connu; les expériences de GORDON ont mis en évidence un "Leukocyte-Inducing-Factor" qui entre en jeu quand l'organisme de l'animal est soumis à une spoliation globulaire (expériences de leucopherèse). Rien actuellement ne permet de penser que ces facteurs interviennent au cours de l'hormonothérapie.

o
o o

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié l'action de la corticothérapie sur la leucocytose et la polynucléose neutrophile au cours du traitement de la maladie de Bouillaud chez l'enfant. Notre travail porte sur 68 observations étudiées selon les mêmes critères diagnostiques, par les mêmes examens biologiques tous effectués par le même laboratoire, et avec le même schéma thérapeutique.

L'action de la corticothérapie sur la leucocytose neutrophile est indiscutable :

- statistiquement nous constatons que la leucocytose s'élève au cours du traitement dans 80 % des cas. Cette augmentation du taux de la leucocytose est en relation avec une augmentation du nombre total des polynucléaires neutrophiles.

- nous montrons que ces modifications sont attribuables à la seule hormonothérapie.

Nous rapprochons le phénomène que nous décrivons au cours du traitement du rhumatisme articulaire aigu, des modifications portant sur les polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique et la moelle osseuse, telles qu'elles ont été observées chez l'homme et chez l'animal soumis à l'action des hormones cortico-surrénales et rapportées dans la littérature.

En l'état actuel des connaissances, il ne paraît pas possible d'expliquer le mécanisme d'action de la cortisone dans les cas considérés.

Certains auteurs ont insisté sur l'intensité particulière de l'augmentation de la leucocytose neutrophile sous l'action des corticostéroïdes au cours de la maladie de Bouillaud. Notre travail semble confirmer cette notion. Mais seule une étude statistique comparative des modifications observées au cours du traitement d'autres affections permettra de l'établir avec certitude.

Vu, le Président de Thèse :

Prof. J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Prof. G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ASCHKENASY A.
Effets comparés d'une injection unique d'ACTH ou de cortisone sur les cellules sanguines et sur la moelle osseuse de l'homme.
Semaine des Hôpitaux, 28-27 (10-4-52)

2 - ATTAL C.
Examens biologiques
Archives des Maladies du Coeur, n° 1, janvier 1955, p. 60

3 - BENDERSKAIIA S.M.
L'activité phagocytaire du sang des enfants atteints de rhumatisme et sa dynamique sous l'effet du traitement.
Pediatria (Moscou) 1959, n° 7, 45-48.

4 - BEKLEMISHAVA N.P.
Effects of prednisolone on the phagocytic activity of leukocytes in blood.
2n. Mikrobial. 32 : 102-5 Sept. 1951 (résumé en anglais)

5 - CARAMANIAN M.K.
Le traitement de la maladie de Bouillaud par l'ACTH et la cortisone (Etude clinique et biologique)
Thèse, Paris, juillet 1953, 300 pages.

6 - COSTE F. et CHEVALLIER J.
Influence comparée des traitements hormonaux et salicylés sur la leucocytose au cours de la maladie de Bouillaud.
Rev. Rhumat. 23, n° 7-8, 543-548 - 1956.

7 - CHEVALLIER J.
Etude comparée des traitements hormonaux salicylés et par la phényl butazone d'après 631 crises rhumatismales aiguës observées en 4 ans.
Rev. Rhumat. 25, n° 1, 1958.

8 - CHEVALLIER J.
Etude sur la maladie de Bouillaud et son traitement. Monographie de l'I.N.H. n° 9, Ministère de la Santé Publique, Paris 1956.

9 - CAMPBELL
Endocrinology 53 : 134 et 549, 1953.

10 - DOUGHERTY T.F. and WHITE S.
Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adranotropic hormones in the regulation

of the lymphocytes and other cellular elements of the blood.
Endocrinology, 35, n° 1, 1944.

11 - DURYA
Endocrinology, 43 : 336, 1948.

12 - DORNFEST B.S., LOBVE D., HANDLER E.J., GORDON A.S., QUASTLER H.
Mechanisms of leukocytes production and release Factors influencing leukocyte release from isolated : perfused rat femora.
Acta haematologica. 28, 42-60, 1962.

13 - FINCH S.C., CROCKETT C.L., ROSS J.F. and BAYLEST B.
Hematologic changes with ACTH and Cortisone therapy of Rheumatoïd Arthritis.
Blood 6, p. 1034, 1951.

14 - FRUHMAN G.J. and GORDON A.S.
Quantitative effects of corticosterone on rate bone manow
Proc. Soc. exp. biol. N.Y., 88; 130-131, 1955.

15 - FRUHMAN G.J.
Adrenal steroïds and neutrophil mobilization.
Blood, 20 : 355-63, 1962.

16 - GREENBERG A.D. and MORGAN H.R.
Cortisone and infection.
New-York State Journal of Medecine, 61, pp. 455-65, 1961.

17 - GORDON A.S., PILIERO S.J. and LANDAU D.
Evidence of a circulating leukocytes inducing factoïe
Acta haemat. 23 : 323-341, 1960

18 - GORDON A.S.
Humoral regulation of leukocyte numbers.
Trans. N.Y. Acad. Sc. 23 : 39-50, 1940

19 - GORDON A.S.
Hormonal influences in leukocytic functions.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 59 : 907-927, 1955

20 - GROSSMAN B.J. and ATHREY A.B.
Errors in Diagnosis of acute Rheumatic fever in Children
J.A.M.A. 182, n° 8, p. 830, 1962.

21 - HARRIS T.N. and VANDEGRIFT H.N.
Leukocytosis as a complication of prednisone therapy in rheumatic fever.
Pediatrics Springfield, - 25, n° 9, pp. 80/84. 1960

22 - HILLS A.G., FORSHAM P.H. and FINCH C.A.
Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophin hormon in man
Blood, 3 : 755, 1948.

23 - HAYES M.A. and BAKER B.L.
Univ. Mich. Med. Bull. 18 : 109, 1952.

24 - HENCH P.S., SLOCUMB C.H. and
J.A.M.A. - , 144, 1327. 1950

25 - KUDRYAVTJEV G.V.
Klin. med. 85, 5, 1959.

26 - LUPU N.G., GOLDSTEIN I., KAHAN A., et MARINESCU S.
Contribution à l'étude des tests biologiques dans la maladie rhumatismale. Modifications du leucogramme et de la VS sous l'influence de l'antigène streptococcique par voie intra-dermique.
Problème Terap. (Bucarest) - n° 5, 7-25. 1957.

27 - LAYANI
Modifications hématologiques observées chez des malades atteints de PCE traités par ACTH ou cortisone.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 28-27, 10-4-52.

28 - MENKIS
The Neutrophils
Annals of the N.Y. Academy of Sciences, 59, 1955.

29 - MARGOLIS
J.A.M.A., - 145, p/ 382. 1951.

30 - NICOL T. and BRUCE C.
Effects of disamethasone on the phagocytic activity of the R.E.S.
Nature 190 : 91-92, 1961.

31 - NELSON D.H.
Ciba foundation colloquia on endocrinology, 5, 162, 1953.

32 - OELSNITZ (d'), GIONANNI T.et DE SESTRES
Incidents, accidents et résultats du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud.
Pediatrie - 9, N° 7, 705-715. 1954.

33 - CALMER J.G., CARTWRIGHT G.E. and WINTROBE M.M.
Proc. 2nd Clinical ACTH Conference, 1 : 438, 1951.

34 - QUITTNER H., WALD N., SUSSMAN L.N., ANTODOL W.
The effect of massive doses of cortisone on the peripheral blood and bone narrow of the mouse.
Blood 6 : pp. 513-21, 1951

35 - RIABOV S.I., ALMAZOV V.A., PAVLOV B.A. and DRUZHIN I.M.
The effects of adrenocorticotropic hormon and cortisone on the
è functionnal activity of leukocytes.
Problems of hematology and blood transfusion, 6 : 1961

36 - REINHARDT
Proc. Soc. Exp. Biol and Med. 57 : 19-21, 1944.

37 - SRAGUE R.G.
Cortisone and ACTH. A review of certain physiologie effects and their clinical implications.
The American Journal of Medecine, - X , n° 5, pp. 567-94.1951

38 - SPRAGUE R.G., ROWER M.H. and MASSON H.L.
Physiological effects of cortisone and pituitary adrenocorticotropic hormon in man.
The Journal of American Medical Association, 144, n° 16
pp. 1341-1347, 1950.

39 - SHEN S.C. and HOSHINO T.
Study of humoral factor regulating the production of leukocytes
Blood, 17 : 434-43, 1961.

40 - SCHWARZ-TIENE E.
Les modifications leucocytaires dans les maladies rhumatismales de l'enfant.
Ann. Paed. nov-déc 171, n° 5-6, pp. 381-384.

41 - STOHLMAN F.
The kinetics of Cellular Proliferation,
Ed. 259-261, Greene and Stratton, Inc. New-York

. OSGOOD
Regulation of cell proliferation.

. CRADDOCK
Control of the leukocyte proliferation at the steady state

. PATT and MALONEY
. Kinetics of neutrophil balance

42 - VANOTTI A.
La leucocytose en physiopathologie humaine
Helvetica Medica Acta, 27 : 469-478, 1960

43 - WINTROBE M.M., CARTWRIGHT G.G., KUNHS W.J., PALMER J.G. and LAHEY M.E.
The effects of ACTH on the hematopoïetic system.
Blood 5 : 789, 1950

44 - WASSON V.P.
La formule sanguine dans la fièvre rhumatismale
Amer. Heart J. Sept - 22, n° 3, 342-359- 1941

45 - YOFFEY J.M., ANCILL R.J., HOLT H.D., OWENSMITH B. and HERDAN G.
J. Anat. 88 : 115, 1954

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90